

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : G01N 27/447, B01L 3/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/11461</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06044</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1999 (18.08.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 37 529.8 19. August 1998 (19.08.98) DE 198 46 958.6 12. Oktober 1998 (12.10.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENOPTIK AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Zeiss-Strasse 1, D-07743 Jena (DE). FRAUN- HOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Leon- rodstrasse 68, D-80636 München (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DIETZ, Wolfram [DE/DE]; Schrödingerstrasse 74, D-07745 Jena (DE). BLUM, Hartmut [DE/DE]; Musäusring 34, D-07747 Jena (DE). BECKER, Holger [DE/DE]; Lassallestrasse 14, D-07743 Jena (DE). MÜLLER, Lutz [DE/DE]; Felix-Auerbach-Strasse 18, D-07747 Jena (DE). DANNBERG, Peter [DE/DE]; Orchideenweg 7, D-07745 Jena (DE). KIESSLING, Harald [DE/DE]; Schulstrasse 40a, D-07927 Hirschberg (DE). BRÄUER, Andreas [DE/DE]; Rabis 19, D-07646 Schlöben (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: DEVICE FOR TRANSPORTING VERY SMALL QUANTITIES OF LIQUID AND METHOD FOR PRODUCING SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: EINRICHTUNG ZUM TRANSPORT VON KLEINSTEN FLÜSSIGKEITSMENGEN UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a device for transporting very small quantities of liquid and a method for producing same, where said device comprises a support which contains a system of microstructured hollow spaces. The aim of the invention is to meet increased accuracy requirements as regards the shape and cross-section of said microstructures even when these are produced economically and in large numbers. The invention also aims to ensure improved conditions for optical analysis measurement techniques. The support, which apart from the microstructured hollow spaces has a monolithic structure, is produced by introducing a dissolved connecting layer between the plate-like support elements. The material composition of said layer is similar to that of the support elements and its thickness is significantly smaller than the width and depth of the microstructured hollow spaces. Said device is used as analytical instrument, primarily in medicine, biotechnology and pharmacology.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Bei einer Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen und einem Verfahren zu deren Herstellung enthält ein Träger ein System von mikrostrukturierten Hohlräumen. Es besteht die Aufgabe, den erhöhten Genauigkeitsanforderungen in Bezug auf Form und Querschnitt der Mikrostrukturen auch bei einer kostengünstigen Produktion in großen Stückzahlen gerecht zu werden. Außerdem sollen verbesserte Bedingungen für optische Analysenmeßtechniken gewährleistet werden. Der Träger, der bis auf die mikrostrukturierten Hohlräume eine Struktur eines monolithischen Körpers aufweist, wird dadurch hergestellt, daß zwischen plattenförmige Trägereile eine verbindende Schicht in gelöstem Zustand eingebracht wird, deren stoffliche Zusammensetzung denen der Trägereile gleicht und deren Schichtdicke die Breiten- und Tiefenabmessungen der mikrostrukturierten Hohlräume wesentlich unterschreitet. Die Einrichtung findet als analytisches Instrument vorwiegenden Einsatz in der Medizin, der Biotechnologie und der Pharmakologie.</p> <div data-bbox="1039 1197 1380 1743"> <p>STEP 1 Schritt 1</p> <p>STEP 2 Schritt 2</p> <p>STEP 3 Schritt 3</p> </div>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CN	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen und Verfahren zu deren Herstellung

5 Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen und ein Verfahren zu deren Herstellung, bei denen ein Träger ein System von mikrostrukturierten Hohlräumen enthält.

Derartige Hohlräume sind beispielsweise für mikrofluidische Anwendungen in der Biotechnologie notwendig, wo es auf die genaue Kenntnis eines umschlossenen Flüssigkeitsvolumens im Mengenbereich von Pikolitern ankommt. Sind die Hohlräume
10 als Mikrokanäle ausgebildet, können Flüssigkeiten kontinuierlich elektrokinetisch oder durch Druck hindurch transportiert werden. Geschlossene Hohlräume werden zum Einschluß genau definierter Probenvolumina benutzt und verhindern das Verdunsten der sehr kleinen Probenmengen. Vergleichbare Strukturen sind auch im Bereich der mikrofluidischen Anzeigen notwendig, bei denen gefärbte Flüssigkeiten durch
15 Mikrokanäle an genau definierte Positionen gebracht werden müssen.

Eine Vielzahl bekannt gewordener technischer Lösungen unterstreicht, daß die Mikrostrukturierung analytischer Instrumente zum vorwiegenden Einsatz in der Medizin, der Biotechnologie und Pharmakologie in den letzten Jahren in erheblichem
20 Maße an Bedeutung gewonnen hat.

Für die ursprünglich in Glaskapillaren durchgeführten Analysen haben sich in zunehmendem Maße plattenförmige mikrofluidische Bauelemente mit sich verzweigenden Kanalstrukturen durchgesetzt. Wurden die Kanalstrukturen zunächst durch Ätzen in Siliziumwafer eingebracht, wie es aus der Halbleitertechnik zur
25 Herstellung integrierter Schaltkreise bekannt ist, will man nunmehr dazu übergehen, Kunststoffe einzusetzen. Die Motivation für deren Verwendung ist nicht nur durch die preiswerte Fabrikation bestimmt, sondern auch die vorteilhaften Materialeigenschaften wie optische Transparenz, Biokompatibilität und niedrige Fluoreszenz in bestimmten Wellenlängenbereichen.

30 Die als Flüssigkeiten in die Kanäle eingebrachten und an Kanalverzweigungen miteinander reagierenden Substanzen sollen in einem fortlaufenden Kanalbereich mit optischen Mitteln analysiert werden. Da zu diesem Zweck definierte Querschnittsabmessungen für die Kanäle im Bereich von bisher 10 μm bis 100 μm
35 erforderlich sind, werden hohe Anforderungen an die Herstellung derartiger Produkte gestellt.

So ist es nach dem US-Patent 5 376 252 für ein mikrofluidisches Bauelement bekannt, zwischen zwei ebene formstabile Grundschichten eine elastische Zwischenschicht zu legen, die ein durch Formung hergestelltes mikrostrukturiertes Kanalsystem enthält.

- 5 Ein solcher Aufbau besitzt den Nachteil, daß sich Verformungen der elastischen Zwischenschicht auf das gesamte Bauelement auswirken. Dosier- und Dichtheitsprobleme sind Folgeerscheinungen, die die Verwendbarkeit negativ beeinflussen.

- 10 Eine weitere bekannte Lösung in Form einer integrierten Einrichtung zu elektrophoretischen Zwecken wird in der US 5 770 029 beschrieben. Die im wesentlichen aus zwei Teilen zusammengesetzte Einrichtung enthält in einer Grundplatte Mikrostrukturen in Form von Mikrokanälen, zu deren Abdichtung eine Deckplatte verwendet wird. Die Mikrokanäle enthalten einen Anreicherungskanal und einen elektrophoretischen Hauptflußweg, die so angeordnet sind, daß
- 15 Abfallstoffe nicht in den Hauptflußweg gelangen, sondern die Einrichtung durch eine separate Auslaßöffnung verlassen können. Als kostengünstige Variante für den einmaligen Gebrauch wird vorgeschlagen, alle Bestandteile aus Plastik zu fertigen.

- Veränderungen der Form und des Querschnitts der Kanäle sind bei der dort beschriebenen Herstellungstechnik dann zu erwarten, wenn Breiten- und
- 20 Tiefenabmessungen in einer Größe von 10 μm und kleiner gefordert sind und wenn insbesondere die Schwankungsbreite dieser Abmessungen weniger als 5 % betragen soll.

- Auch im Anwendungsbereich mikrofluidischer Anzeigen werden hohe
- 25 Anforderungen an die Herstellungstechnik für die graphische Anzeigeeinrichtung gestellt, in der übereinstimmend mit dem Bildinhalt mindestens zwei, sich im Kontrast unterscheidende Flüssigkeiten in einer mäanderförmigen Mikrokanalstruktur durch Mikropumpen gefördert werden. Nach dem Abschalten der Pumpen bildet sich ein aus Flüssigkeitssegmenten bestehendes stationäres Muster, das den
- 30 Anzeigeninhalt wiedergibt. Entscheidender Vorteil für den Anwender ist die Verfügbarkeit einer alphanumerischen Anzeige guter Sichtbarkeit mit niedriger Stromaufnahme im Vergleich zu LCD-Anzeigen, da die Darstellung der Anzeige im stationären Zustand stromlos erfolgt. Ist eine Veränderung des Bildinhaltes erforderlich, wird der alte Bildinhalt durch den neuen Bildinhalt verdrängt und in
- 35 einen Separator geschoben, an dessen Ausgängen die entmischten Flüssigkeiten den jeweiligen Mikropumpen wieder zur Verfügung stehen.

Das Prinzip erfordert die Verwendung von optisch transparenten Kunststoffmaterialien, mit Mikrokanälen in der Größe von wenigen 10 µm. Um eine korrekte Darstellung der Symbole mittels der beiden Flüssigkeiten zu erzielen, werden an diese Mikrokanäle besondere Anforderungen hinsichtlich der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei der Herstellung gestellt. Dies betrifft insbesondere die Reproduzierbarkeit und Konstanz der Kanalquerschnitte, um die Position eines Flüssigkeitssegments genau zu definieren, sowie eine extrem niedrige Oberflächenrauigkeit, um den Druckabfall in dem Mikrokanal möglichst klein zu halten.

10

Aufgabe der Erfindung ist es, den erhöhten Genauigkeitsanforderungen in Bezug auf Form und Querschnitt der Mikrostrukturen auch bei einer kostengünstigen Produktion in großen Stückzahlen gerecht zu werden. Außerdem sollen verbesserte Bedingungen für optische Analysetechniken gewährleistet werden.

15

Gemäß der Erfindung wird die Aufgabe durch eine Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen, die in einem Träger ein System von mikrostrukturierten Hohlräumen enthält, dadurch gelöst, daß der Träger bis auf die mikrostrukturierten Hohlräume im wesentlichen eine Struktur eines monolithischen Körpers aufweist.

20

Da das Material des Trägers nicht in Wechselwirkung mit den Probensubstanzen treten soll, besteht dieser aus einem thermoplastischen Werkstoff.

Die einheitliche, einem monolithischen Körper entsprechende Struktur des Trägers wird dadurch erzeugt, daß der Träger aus plattenförmigen Trägerteilen mit einer verbindenden Schicht hergestellt ist, deren stoffliche Zusammensetzung in einem Lösungsmittel denen der plattenförmigen Trägerteile gleicht. Von besonderer Bedeutung dabei ist, daß die Dicke der Schicht die Breiten- und Tiefenabmessungen der mikrostrukturierten Hohlräume wesentlich unterschreitet. Dadurch behalten die mikrostrukturierten Hohlräume ihre, durch ein Heißprägen z. B. unter Vakuumbedingungen hochgenau erzeugten Parameter bei. Kantenverrundungen, Materialverdichtung, Verbiegungen und ähnliche Veränderungen werden ausgeschlossen und so das Strömungsverhalten der in die Hohlräume eingefüllten Flüssigkeiten positiv beeinflußt.

35

Dadurch, daß die Schicht in gelöstem Zustand zwischen die plattenförmigen Trägeteile eingebracht ist, verbindet sich diese nach der Verflüchtigung des Lösungsmittels reaktiv mit den Oberflächen der beiden plattenförmigen Teile. Selbst elektronenmikroskopisch ist an den Verbindungsflächen keine Kantenstruktur zu erkennen, so daß ein derart hergestellter Träger bis auf die mikrostrukturierten Hohlräume die Struktur eines monolithischen Körpers besitzt. Das wirkt sich besonders positiv auf die Genauigkeit von Messungen an umschlossenen Proben aus, weil der Träger keine Fremdmaterialien und keine Sprünge in den Materialeigenschaften enthält. Beeinflussungen durch eine räumliche Variation von physikalischen Parametern wie z.B. Brechungsindex, Absorptionskoeffizient und Wärmeleitfähigkeitskoeffizient werden ausgeschlossen.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung einer Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen, die in einem Träger ein System von mikrostrukturierten Hohlräumen enthält. Zur Herausbildung einer, einem monolithischen Körper entsprechenden Struktur des Trägers wird zwischen plattenförmige Teile eine verbindende Schicht in gelöstem Zustand eingebracht, deren stoffliche Zusammensetzung denen der plattenförmigen Trägeteile gleicht und deren Schichtdicke die Breiten- und Tiefenabmessungen der mikrostrukturierten Hohlräume wesentlich unterschreitet.

Die Erfindung soll nachstehend anhand der schematischen Zeichnung näher erläutert werden.

Die Figur zeigt in Pfeilrichtung den Ablauf bei der Herstellung einer Einrichtung zur Probenanalyse in drei Schritten, wobei die Darstellungsweise das Prinzip hervorheben soll und deshalb keineswegs den tatsächlichen Größenverhältnissen entspricht.

Entsprechend der Figur beginnt die Herstellung der erfindungsgemäßen Einrichtung damit, daß in einem ersten Schritt ein erstes polymeres, plattenförmiges Trägeteil 1 mit einem Abformwerkzeug 2 durch Heißprägen z. B. unter Vakuumbedingungen Mikrostrukturen 3 eingebracht werden. Das Trägeteil 1 besteht hier aus Polymethylmethacrylat (PMMA). Es können aber auch andere Materialien, insbesondere thermoplastische Kunststoffe wie z. B. Polycarbonat (PC) oder Polyethylen (PE) verwendet werden.

Zunächst wird mit mikrotechnischen Methoden ein Strukturnegativ der gewünschten Mikrostruktur 3 aus einem sehr harten Material, typischerweise Metall oder Silizium

- hergestellt. Für die Herstellung metallischer Werkzeuge ist beispielsweise ein Schritt aus einer Methode geeignet, die unter dem Namen LIGA-Technik (LIGA process, Microelectron. Eng. 4 (1986) 35 - 56) bekannt geworden ist. Eine Resistschicht wird über eine Maske in einem röntgenlithographischen Verfahren mit Synchrotronstrahlung belichtet. Dazu kann beispielsweise eine Einrichtung verwendet werden, die in den deutschen Patentschriften DE 44 18 779 C1 und DE 44 24 274 C1 beschrieben ist. Die nach der Entwicklung des Resists entstehende Form wird galvanisch mit dem vorgesehenen Material aufgefüllt, so daß nach dem Entfernen des Resists das Strukturnegativ der Mikrostruktur 3 als Abformwerkzeug 2 vorliegt.
- 5 Zur Herstellung von Strukturnegativen aus Silizium eignen sich beispielsweise die bekannten Methoden des naßchemischen Ätzens von Silizium oder eine Oberflächenbearbeitung mit reaktivem Ionenätzen.
- Unter Verwendung einer Abformungseinrichtung für mikrosystemtechnische Strukturen, z. B. nach der DE 196 48 844 C1, wird das Abformwerkzeug 2 zusammen mit dem polymeren Trägereil 1 auf eine Temperatur oberhalb der Glasübergangstemperatur des Polymerwerkstoffes erhitzt. Die Übertragung der in dem Abformwerkzeug 2 enthaltenen Strukturen auf das Trägereil 1 erfolgt vorzugsweise unter Vakuumbedingungen, indem beide Teile unter hohem Druck gegeneinander gepreßt werden. Durch Abkühlung des Trägereils 1 und des
- 15 Abformwerkzeuges 2 noch im Zustand ihres engen Kontaktes auf eine Temperatur unterhalb der Glasübergangstemperatur des Polymerwerkstoffes verfestigen sich die Strukturen im Trägereil 1. Dadurch bleiben die Mikrostrukturen 3 nach Entfernen des Abformwerkzeuges erhalten. Selbstverständlich sind auch Replikationstechniken wie z. B. Gießen, UV-Reaktionsgießen, Spritzgießen oder andere Prägeverfahren
- 20 anwendbar.
- Eine zweites Trägereil 4, das aus dem gleichen polymerem Werkstoff wie das Trägereil 1 besteht, dient dazu, die Mikrostrukturen 3 abzudecken. Es entstehen mikrostrukturierte Hohlräume 5. Zumindest ein Teil der Hohlräume 5 ist über Kanäle 6 mit der Umgebung verbunden, so daß ein Befüllen und ein Entleeren gewährleistet ist. Die Kanäle 6 können entsprechend der Figur in das Trägereil 4 eingearbeitet oder in anderer Weise, z. B. seitlich an die Umgebung geführt sein.
- 30 Zwischen beide Trägereile 1 und 4 wird zu deren Verbindung entsprechend dem Schritt 2 eine Schicht 7 eingebracht, die in einem Lösungsmittel, wie z. B. Methylacetoacrylat, ausschließlich das Material der beiden Trägereile 1 und 4 enthält. Unter Umständen ist es auch möglich, ein Polymer zu verwenden, das in seiner Molekülstruktur derjenigen der beiden Trägereile 1 und 4 lediglich sehr stark
- 35

ähnelt. Von besonderer Bedeutung ist die Dicke der Schicht 7, da hierdurch die Funktionalität der mikrostrukturierten Hohlräume 5 entscheidend beeinflusst wird. So gilt es zu verhindern, daß Schichtmaterial in die Mikrostrukturen 3 eintritt oder daß insbesondere deren Kantenbereiche durch das Lösungsmittel angegriffen werden. Bei

5 Kanalquerschnitten von 10 x 10 mm bis 40 x 40 mm ist eine Schichtdicke von weniger als 0,6 mm erforderlich. Zusätzlich ist eine negative Auswirkung von Kapillareffekten beim Fügen der beiden Trägeteile 1 und 4 zu vermeiden. Schließlich ist es wichtig, daß die Schicht 7 eine gleichmäßige Verteilung auf der gesamten verbindenden Oberfläche aufweist. Bei einer Ansammlung des Schichtmaterials im

10 Bereich der Kanäle 6 würde dieses sonst in die Mikrostrukturen 3 eindringen. Deshalb werden die in dem vorzugsweise zu beschichtenden Trägeteil 4 enthaltenen Kanäle 6 zwischenzeitlich durch passend gearbeitete Stifte verschlossen, wodurch eine ausreichend geschlossene Oberfläche entsteht. Das Aufbringen der Schicht 7 erfolgt nach einem Reinigungsprozeß, in den auch das Trägeteil 1 einbezogen wird. An den

15 Oberflächen anhaftende Partikel, die die Homogenität der Schicht 7 zerstören und somit eine vollständige Verbindung der beteiligten Werkstücke verhindern würden, lassen sich dadurch in ausreichendem Maße entfernen.

Die Oberfläche des Trägeteiles 4 wird zunächst zentrisch mit einer kleinen Menge des gelösten Polymerwerkstoffes in einer Größenordnung von einigen Mikrolitern,

20 z.B. durch Pipettieren versehen. Anschließend erfolgt die Einstellung der erforderlichen Schichtdicke durch schnelle Rotation des auf einem Drehtisch befestigten Trägeteiles 4, wofür die Viskosität des gelösten Polymerwerkstoffes und die Rotationsgeschwindigkeit hauptsächlich bestimmend sind. Sollen beispielsweise die mikrostrukturierten Hohlräume 5 in einem PMMA-Träger Breiten- und

25 Höhenabmessungen im Bereich von 10 μ m aufweisen, ist eine Umdrehungszahl von mehreren Tausend Umdrehungen pro Minute (4000-6000 U/min) bei einem Lösungsmittelverhältnis von 1:7 - 1:11 PMMA zum Lösungsmittel Methylacetoacrylat erforderlich. Die unter diesen Bedingungen erzielte Dicke der Schicht 7 erreicht den o. g. Bereich und unterschreitet somit die Breiten- und Höhenabmessungen der

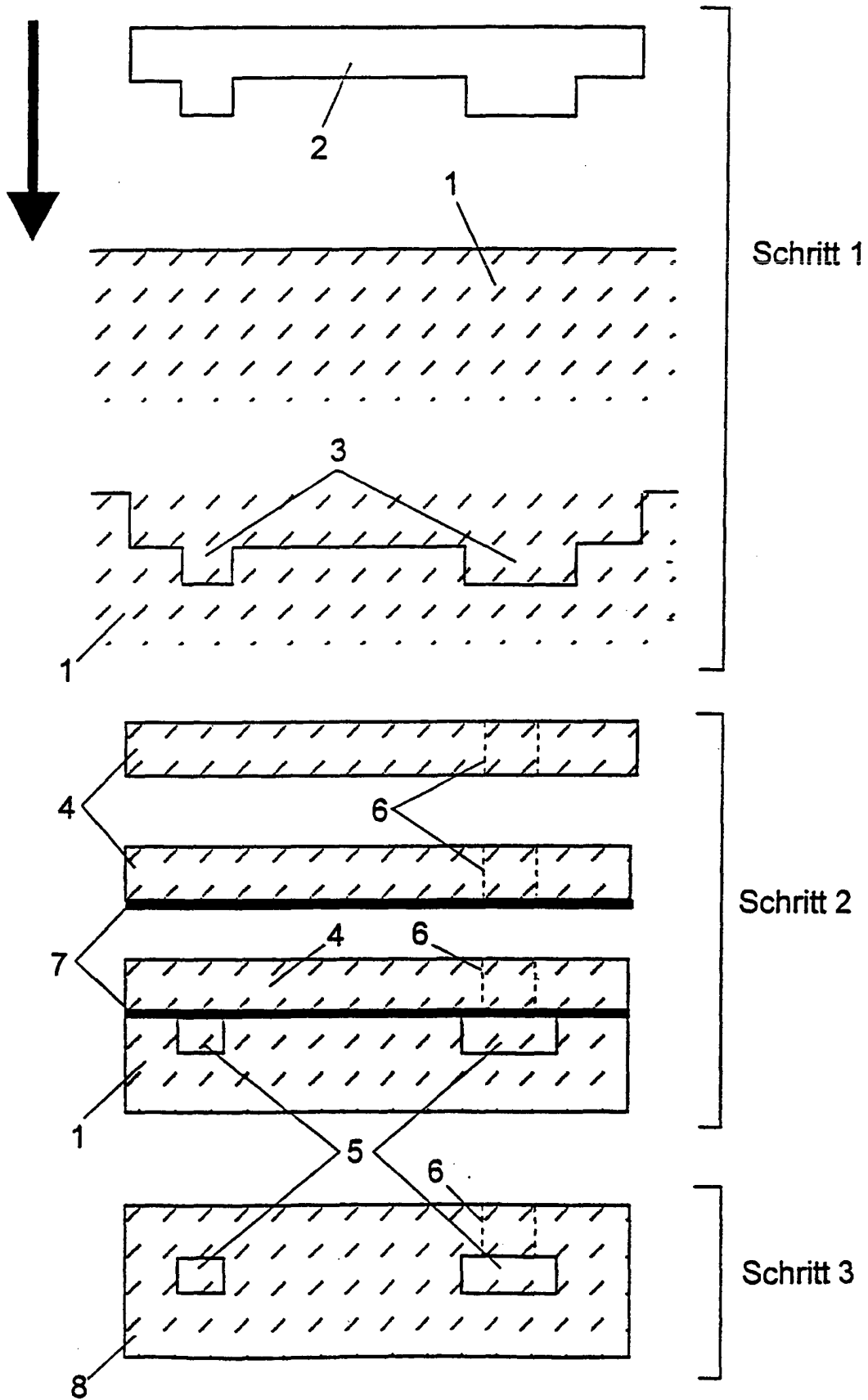
30 mikrostrukturierten Hohlräume 5 wesentlich. Unmittelbar nachdem die Schicht 7 aufgebracht ist, werden beide Trägeteile 1 und 4 miteinander durch mechanischen Kontakt verbunden, so daß die Mikrostrukturen 3 durch das Trägeteil 4 abgedichtet begrenzt werden. Dabei sollen Verkippsfehler ausgeschlossen, lateraler Versatz unterbunden und gleichmäßige Druckverhältnisse garantiert werden. Dies kann

35 beispielsweise in einer geeigneten Vorrichtung geschehen, in der die beiden Trägeteile 1 und 4 paßgenau und ohne laterales Spiel aufeinander gelegt und

- mittels eines Stempels einer gleichmäßigen Kraft ausgesetzt werden können. Alternativ kann die Verbindung auch durch einen Walzschrift erfolgen. Für die dauerhafte und homogene Verbindung ist insbesondere ein schnelles Zusammenfügen innerhalb von 20 - 60 s von Bedeutung, um ein vorzeitiges
- 5 Verdunsten des Lösungsmittels zu verhindern. Ansonsten wäre eine definierte und langzeitstabile Verbindung beider Werkstücke mehr oder weniger stark beeinträchtigt. Danach wird das Verdunsten des Lösungsmittels bei Zimmertemperatur abgewartet. Selbstverständlich kann die Bearbeitungszeit durch eine Temperaturerhöhung oder durch den Einsatz eines Trockenofens mit oder ohne
- 10 Vakuumunterstützung verkürzt werden.
- Die endgültige Struktur eines monolithischen Körpers 8 bildet sich in einem dritten Schritt dadurch heraus, daß die durch das Lösungsmittel in den Oberflächen aufgebrochenen Verbindungen beim Verdunsten des Lösungsmittels wieder neu gebildet werden, wobei die Moleküle im Bereich einer Grenzschicht auf jeder
- 15 Oberfläche mit den Molekülen der Schicht 7 Bindungen eingehen.
- Nach dem Verflüchtigen des Lösungsmittels entsteht ein einheitlicher Träger, der nur aus einem Material besteht und keine Unstetigkeiten der Materialeigenschaften an der zunächst vorhandenen Grenzschicht der beteiligten Oberflächen besitzt.
- Das Einbringen der verbindenden Schicht beschränkt sich nicht auf das hier
- 20 beschriebene Verfahren, obwohl damit besonders gute Ergebnisse zu erzielen sind. Insbesondere ist alternativ auch das Aufwalzen eine sehr gut geeignete Methode.

Patentansprüche

1. Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen, die in einem Träger ein System von mikrostrukturierten Hohlräumen enthält, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger bis auf die mikrostrukturierten Hohlräume (5) im wesentlichen eine Struktur eines monolithischen Körpers aufweist.
5
2. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus einem thermoplastischen Werkstoff besteht.
10
3. Einrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus plattenförmigen Trägerteilen (1, 4) mit einer verbindenden Schicht (7) hergestellt ist, deren stoffliche Zusammensetzung in einem Lösungsmittel denen der plattenförmigen Trägerteile (1, 4) gleicht und deren Schichtdicke die Breiten- und Tiefenabmessungen der mikrostrukturierten Hohlräume (5) wesentlich unterschreitet.
15
4. Einrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrostrukturierten Hohlräume (5) durch Heißprägen unter Vakuumbedingungen zumindest in ein plattenförmiges Trägerteil (1) eingeformt sind.
20
5. Einrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrostrukturierten Hohlräume (5) als Kanäle ausgebildet sind, von denen Teile aus dem Träger herausgeführt sind.
25
6. Verfahren zur Herstellung einer Einrichtung zum Transport von kleinsten Flüssigkeitsmengen, die in einem Träger ein System von mikrostrukturierten Hohlräumen enthält, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herausbildung einer, einem monolithischen Körper entsprechenden Struktur des Trägers zwischen plattenförmige Trägerteile (1, 4) eine verbindende Schicht (7) in gelöstem Zustand eingebracht wird, deren stoffliche Zusammensetzung denen der plattenförmigen Trägerteile (1, 4) gleicht und deren Schichtdicke die Breiten- und Tiefenabmessungen der mikrostrukturierten Hohlräume (5) wesentlich unterschreitet.
30



Internal Application No.

PCT/EP 99/06044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N27/447 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N B01L B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 376 252 A (OHMAN OVE ET AL) 27 December 1994 (1994-12-27) cited in the application column 5, line 31 -column 6, line 55	1-6
Y	US 5 770 029 A (LANDERS JAMES ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) cited in the application column 8, line 17-67	1-6
A	WO 92 14132 A (PHARMACIA BIOSENSOR AB) 20 August 1992 (1992-08-20) abstract	6
A	DE 195 24 795 A (DANFOSS AS) 9 January 1997 (1997-01-09) abstract	1

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

X Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

7. document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention.

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer _____

Brisson, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06044

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 04547 A (LOCKHEED MARTIN ENERGY SYS INC ; RAMSEY J MICHAEL (US)) 15 February 1996 (1996-02-15) abstract	1
A,P	WO 98 45693 A (SOANE DAVID S ; SOANE ZOYA M (US); ACLARA BIOSCIENCES (US); AMIGO M) 15 October 1998 (1998-10-15) abstract	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06044

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5376252 A	27-12-1994	SE 470347 B AT 130528 T DE 69114838 D DE 69114838 T EP 0527905 A SE 9001699 A WO 9116966 A	31-01-1994 15-12-1995 04-01-1996 05-06-1996 24-02-1993 11-11-1991 14-11-1991
US 5770029 A	23-06-1998	AU 3968097 A WO 9804909 A	20-02-1998 05-02-1998
WO 9214132 A	20-08-1992	US 5443890 A	22-08-1995
DE 19524795 A	09-01-1997	AU 6353796 A WO 9702892 A EP 0837730 A JP 11509315 T	10-02-1997 30-01-1997 29-04-1998 17-08-1999
WO 9604547 A	15-02-1996	AU 701348 B AU 3150895 A CA 2196429 A CN 1168720 A EP 0775306 A JP 10507516 T US 5858195 A	28-01-1999 04-03-1996 15-02-1996 24-12-1997 28-05-1997 21-07-1998 12-01-1999
WO 9845693 A	15-10-1998	AU 7101698 A	30-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Anales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06044

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 G01N27/447 B01L3/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 G01N B01L B01J		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 376 252 A (OHMAN OVE ET AL) 27. Dezember 1994 (1994-12-27) in der Anmeldung erwähnt Spalte 5, Zeile 31 - Spalte 6, Zeile 55	1-6
Y	US 5 770 029 A (LANDERS JAMES ET AL) 23. Juni 1998 (1998-06-23) in der Anmeldung erwähnt Spalte 8, Zeile 17-67	1-6
A	WO 92 14132 A (PHARMACIA BIOSENSOR AB) 20. August 1992 (1992-08-20) Zusammenfassung	6
A	DE 195 24 795 A (DANFOSS AS) 9. Januar 1997 (1997-01-09) Zusammenfassung	1
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Botschaft, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 20. Dezember 1999		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts 11/01/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentsaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Bediensteter Brison, O

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/06044

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 04547 A (LOCKHEED MARTIN ENERGY SYS INC ; RAMSEY J MICHAEL (US)) 15. Februar 1996 (1996-02-15) Zusammenfassung	1
A,P	WO 98 45693 A (SOANE DAVID S ; SOANE ZOYA M (US); ACLARA BIOSCIENCES (US); AMIGO M) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) Zusammenfassung	6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06044

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5376252 A	27-12-1994	SE 470347 B	31-01-1994
		AT 130528 T	15-12-1995
		DE 69114838 D	04-01-1996
		DE 69114838 T	05-06-1996
		EP 0527905 A	24-02-1993
		SE 9001699 A	11-11-1991
		WO 9116966 A	14-11-1991
US 5770029 A	23-06-1998	AU 3968097 A	20-02-1998
		WO 9804909 A	05-02-1998
WO 9214132 A	20-08-1992	US 5443890 A	22-08-1995
DE 19524795 A	09-01-1997	AU 6353796 A	10-02-1997
		WO 9702892 A	30-01-1997
		EP 0837730 A	29-04-1998
		JP 11509315 T	17-08-1999
WO 9604547 A	15-02-1996	AU 701348 B	28-01-1999
		AU 3150895 A	04-03-1996
		CA 2196429 A	15-02-1996
		CN 1168720 A	24-12-1997
		EP 0775306 A	28-05-1997
		JP 10507516 T	21-07-1998
		US 5858195 A	12-01-1999
WO 9845693 A	15-10-1998	AU 7101698 A	30-10-1998

DIALOG(R)File 349:PCT FULLTEXT
(c) 2002 WIPO/Univentio. All rts. reserv.

00548088 **Image available**

DEVICE FOR TRANSPORTING VERY SMALL QUANTITIES OF LIQUID AND METHOD FOR
PRODUCING SAME

DISPOSITIF PERMETTANT DE TRANSPORTER DE TRES PETITES QUANTITES DE FLUIDE ET
PROCEDE DE FABRICATION ASSOCIE

Patent Applicant/Assignee:

JENOPTIK AKTIENGESELLSCHAFT,
FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E V,
DIETZ Wolfram,
BLUM Hartmut,
BECKER Holger,
MULLER Lutz,
DANNBERG Peter,
KIESSLING Harald,
BRAUER Andreas,

Inventor(s):

DIETZ Wolfram,
BLUM Hartmut,
BECKER Holger,
MULLER Lutz,
DANNBERG Peter,
KIESSLING Harald,
BRAUER Andreas,

Patent and Priority Information (Country, Number, Date):

Patent: WO 200011461 A1 20000302 (WO 0011461)

Application: WO 99EP6044 19990818 (PCT/WO EP9906044)

Priority Application: DE 19837529 19980819; DE 19846958 19981012

Designated States: CN JP US AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL
PT SE

Main International Patent Class: G01N-027/447

International Patent Class: B01L-003/00

Publication Language: German

Fulltext Availability:

Detailed Description

Claims

Fulltext Word Count: 3710

English Abstract

The invention relates to a device for transporting very small quantities of liquid and a method for producing same, where said device comprises a support which contains a system of microstructured hollow spaces. The aim of the invention is to meet increased accuracy requirements as regards the shape and cross-section of said microstructures even when these are produced economically and in large numbers. The invention also aims to ensure improved conditions for optical analysis measurement techniques. The support, which apart from the microstructured hollow spaces has a monolithic structure, is produced by introducing a dissolved connecting layer between the plate-like support elements. The material composition of said layer is similar to that of the support elements and its thickness is significantly smaller than the width and depth of the microstructured hollow spaces. Said device is used as analytical instrument, primarily in medicine, biotechnology and pharmacology.

French Abstract

L'invention concerne un dispositif qui permet de transporter de tres petites quantites de fluide et le procede de fabrication associe. Le dispositif comporte un support renfermant un systeme de cavites microstructurees. Le but de l'invention est de satisfaire de tres grandes exigences de precision pour ce qui est de la forme et de la section des microstructures, meme dans le cas d'une production en grande quantite et a faible cout, ainsi que d'assurer de meilleures conditions pour les techniques optiques de mesure analytique. Pour fabriquer le support, qui presente jusque dans les cavites microstructurees la structure d'un corps monolithique, on dispose entre les elements supports plans une couche de liaison a l'etat dissous, dont la composition est similaire a celle des elements supports et l'epaisseur sensiblement inferieure a la largeur et a la profondeur des cavites. Ce dispositif peut etre utilise principalement comme instrument analytique en medecine, en biotechnologie et en pharmacologie.

